

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM  
GEBIET DES PATENTWESENS**

REC'D 28 MAR 2006

**PCT**

WIPO PCT

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE  
PATENTIERBARKEIT**

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts XII 857-05	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Formblatt PCT/PEA/416
Internationales Aktenzeichen PCT/DE2004/002760	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 13.12.2004	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 12.12.2003

Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC

INV. A61K31/401 A61K31/506 A61P35/00

Anmelder SALAMA, Zoser B. et al
------------------------------------

- Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 8 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
- Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen
  - (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt Blätter; dabei handelt es sich um
    - Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).
    - Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.
  - (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in elektronischer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- Feld Nr. I Grundlage des Berichts
- Feld Nr. II Priorität
- Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen
- Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 12.10.2005	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 27.03.2006
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter Bonzano, C Tel. +31 70 340-2202



# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/DE2004/002760

## Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
  - Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
    - internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
    - Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
    - internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der **Bestandteile\*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt*):

### Beschreibung, Seiten

1-27 in der ursprünglich eingereichten Fassung

### Ansprüche, Nr.

1-28 in der ursprünglich eingereichten Fassung

- einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3.  Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
  - Beschreibung: Seite
  - Ansprüche: Nr.
  - Zeichnungen: Blatt/Abb.
  - Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
  - etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
4.  Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigefügten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
  - Beschreibung: Seite
  - Ansprüche: Nr.
  - Zeichnungen: Blatt/Abb.
  - Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
  - etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

\* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

**Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erforderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

die gesamte internationale Anmeldung,  
 Ansprüche Nr. 9,11,12,18,20 (teilweise); 9-28 bezüglich gewerbliche Anwendbarkeit

Begründung:

Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 9-28 bezüglich gewerbliche Anwendbarkeit beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

**siehe Beiblatt**

Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

Für die obengenannten Ansprüche Nr. 9,11,12,18,20 (teilweise) wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

Das Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll entspricht nicht dem in Anhang C zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard, weil

die schriftliche Form  nicht eingereicht wurde.  
 nicht dem Standard entspricht.

die computerlesbare Form  nicht eingereicht wurde.  
 nicht dem Standard entspricht.

Die Tabellen zum Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll, sofern sie nur in computerlesbarer Form vorliegen, entsprechen nicht den in Anhang C-bis zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen technischen Anforderungen.

siehe Beiblatt für weitere Angaben.

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/DE2004/002760

**Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-28 Nein: Ansprüche -
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ja: Ansprüche 1-28 Nein: Ansprüche -
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ja: Ansprüche: 1-8 Nein: Ansprüche: 9-28 siehe Beiblatt

## 2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

**siehe Beiblatt**

**Zu Punkt III**

1. Die Ansprüche 9, 11, 12, 18, 20 für eine zweite medizinische Indikation sind nach Artikel 5, 6 PCT nicht zulässig. Die therapeutische Anwendung wird funktionell durch einen Wirkmechanismus definiert ("mit Zellwachstum, -differenzierung und/oder -teilung im Zusammenhang stehende Krankheiten", "Tumorwachstum, Tumorausbreichung, Tumor-Angiogenese, Tumor-Invasion, Tumor-Infiltration und/oder eine Tumor-Metastasierung", "Überwachung der Wirksamkeit einer Antitumorbehandlung"), der keine praktische Anwendung in Form einer definierten, tatsächlichen Behandlung eines pathologischen Leidens (einer Krankheit) erlaubt.

Dieser Einwand könnte dadurch ausgeräumt werden, daß entweder eine Liste der in der Anmeldung genannten pathologischen Leiden (Krankheiten: hier Tumoren) in die Ansprüche aufgenommen wird oder der Nachweis erbracht wird, daß Hilfsmittel zur Verfügung stehen, anhand deren der Fachmann beurteilen könnte, welche weiteren Leiden durch die funktionelle Definition erfaßt werden.

Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung. Für Aspekte der Erfindung, die kein Gegenstand des Recherchenberichts sind, wird kein internationaler vorläufiger Prüfungsbericht erstellt.

2. Die Ansprüche 9-28 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt.

Ansprüche 18 und 20 beziehen sich auf einen Gegenstand, der auch nach Reformulierung der Ansprüche als "Verwendung... zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von...", nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt.

Die Verlaufskontrolle durch "Überwachung der Wirksamkeit", ist Teil der typischen Tätigkeiten und Pflichten des behandelnden Arztes bei der Ausübung seiner Heilkunst. Das sind typische nicht kommerzielle und nicht industrielle Tätigkeiten auf dem Gebiet der Humanmedizin, die die Regel 67.1 (iv) PCT von patentrechtlichen Beschränkungen freihalten soll.

Der Arzt ist immer in der Lage, eine effiziente Verabreichungsweise zu verschreiben, und die Wirksamkeit der Therapie zu überwachen, um jeden Patienten gemäß seinen individuellen Bedürfnissen zu behandeln.

Es scheint fraglich, ob das strittige Merkmal tatsächlich als eine weitere medizinische Indikation betrachtet werden kann.

Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

**Zu Punkt V**

1. In diesem Internationalen Vorläufigen Bericht zur Patentierbarkeit werden folgende im Recherchenbericht zitierte Dokumente (D) genannt:

- D1: US-A-6 066 665 (HOERRMANN ET AL) 23. Mai 2000 (2000-05-23)
- D2: US-A-6 153 643 (HOERRMANN ET AL) 28. November 2000 (2000-11-28)
- D3: WICHA M S ET AL: "BLOCKING BASEMENT MEMBRANE COLLAGEN DEPOSITION INHIBITS THE GROWTH OF 7 12 DI METHYL BENZ ANTHRACENE INDUCED RAT MAMMARY TUMORS" CANCER LETTERS, Bd. 12, Nr. 1-2, 1981, Seiten 9-22, XP008047843 ISSN: 0304-3835
- D4: EP-A-1 258 248 (TAP PHARMACEUTICAL PRODUCTS, INC) 20. November 2002 (2002-11-20)
- D5: WO 01/34134 A (ELI LILLY AND COMPANY; SAWYER, JASON, SCOTT; TEICHER, BEVERLY, ANN; BE) 17. Mai 2001 (2001-05-17)
- D6: WO 01/34198 A (ELI LILLY AND COMPANY; SAWYER, JASON, SCOTT; TEICHER, BEVERLY, ANN; BE) 17. Mai 2001 (2001-05-17)
- D7: BUCK TODD B ET AL: "cis-hydroxyproline stimulates the growth of rat mammary carcinoma cells" IN VIVO (ATTIKI), Bd. 14, Nr. 1, Januar 2000 (2000-01), Seiten 7-12, XP008047847

2. Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass sich der Internationaler vorläufiger Prüfungsbericht nur auf Aspekte bezieht, die Gegenstand des internationalen Recherchenberichtes sind (hier CHP mit Gemcitabine zur Behandlung von Tumoren).

3. Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 9-28 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

**Neuheit**

3. Die vorliegende Anmeldung erfüllt die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT, weil der Gegenstand der Ansprüche 1-28 im Sinne von Artikel 33(2) PCT neu ist. Kein Dokument offenbart ein Kombinationsmittel unfassend cis-Hydroxy-Prolin und Gemcitabin, und dessen Verwendung zur Behandlung von Krebs.

### **Erfinderische Tätigkeit**

4.1 Der Gegenstand der Ansprüche 1-28 scheint den Erfordernissen des Artikels 33(3) PCT zu genügen, d.h. eine erforderliche Tätigkeit aufzuweisen.

D1-D3 offenbaren die Verwendung von cis Hydroxy-Prolin (CHP) (in D1 auch N-methyl-cis Hydroxy-Proline) zur Behandlung von Krebs.

D4-D6 offenbaren die Verwendung von Gemcitabine allein oder zusammen mit anderen Antitumoral-Agenzien zur Behandlung von Krebs.

Der Gegenstand der Ansprüche 1-28 unterscheidet sich von D1-D6 dadurch, dass beide Verbindungen zusammen verabreicht werden. Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann, im Vergleich zu den zitierten Dokumenten D1-D6, somit darin gesehen werden, eine alternative Behandlung der obengenannten Krankheiten bereitzustellen.

Es würde für den Fachmann nicht offensichtlich sein, zwei oder mehr bekannte antitumorale Verbindungen, in Kombination, zur Behandlung von Krebs heranzuziehen: die Verwendung einer Kombination von zwei oder mehr Aktivstoffen gleicher, bereits bekannter Wirkung ist erforderlich anzusehen, wenn dabei überraschende Effekte nachgewiesen werden. Synergismus kann als Nachweis erforderlicher Tätigkeit dienen. Der Anmelder zeigt, dass in Ratten die Verbindung CHP keine Gewichtsreduktion der Tumoren oder der Metastasebildung verursachte und Gemcitabin ein Effekt induzierte, wo die Tumoren ca. 7% ihres Gewichts verlieren, während bei der Gabe mit dem erfindungsgemässen Kombinationsmittel wurde das Tumordurchmesser um über 55% reduziert. Ein Synergismus wird daher bewiesen. Außerdem, wird in kolorektal Adenokarzinom Patienten gezeigt, dass die beanspruchte Kombinationstherapie gute therapeutische Erfolge bei der Tumorbehandlung zeigte, wobei Gemcitabin in Gegenwart von CHP in geringeren Dosen und kürzeren Behandlungszyklen eingesetzt werden konnten.

4.2 Ausserdem, offenbart das im Recherchenbericht zitierte Dokument D7, dass die Verbindung CHP das Wachstum von Mammakrebszellen verursacht.

Dieses Wissen würde den Fachmann darauf wirken, aus CHP zusammen mit anderen Verbindungen eine Aktivität zu erwarten.

4.3 Was den Einwand unter Artikel 33(3) PCT betrifft, dass der Gegenstand des Hauptantrags nichterfinderische Zusammensetzungen umfasst und somit nicht das Erfordernis des Artikels 33(3) PCT erfüllt, hat der Anmelder bewiesen, dass es glaubhaft ist, dass die Kombination von cis Hydroxy-Prolin (CHP) und Gemcitabine eine Lösung der Aufgabe darstellt, das heisst Synergismus aufweist (siehe Punkt 4.1).

4.4 Der Gegenstand der Ansprüche 1-28 ist daher erfinderisch (Artikel 33(3) PCT).